



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

IMPACTO DE LA PANDEMIA POR SARS-COV2 EN EL TRATAMIENTO DE LA
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO, EXPERIENCIA DE DOS CENTROS
DE REFERENCIA EN LA CIUDAD DE MÉXICO

TESIS DE ESPECIALIDAD
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA: DR. EDGAR LAURENCIO CORDERO HERNÁNDEZ

ASESOR: DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL

ASESORA: DRA. DANIELA PÉREZ SÁMANO

DR. CARLOS MARTÍNEZ MURILLO

TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL

ASESOR DE TESIS

DRA. DANIELA PÉREZ SÁMANO

ASESORA DE TESIS

M. EN C. ADÁN GERMÁN GALLARDO RODRÍGUEZ

COLABORADOR



ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	9
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	21
ANEXOS.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	31

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: México es uno de los países con mayor mortalidad asociada a la pandemia, obligando a reconvertir la mayor parte de los hospitales en centros de atención médica respiratoria. Para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda las recomendaciones incluyeron cambiar de manera ambulatoria los esquemas de tratamiento, reducir dosis y evitar el uso de ciertos fármacos.

Métodos: Cohorte retrospectiva de pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos durante las cinco oleadas de la pandemia en dos centros de referencia de México.

Resultados: Se atendieron 209 pacientes, 45.9% (n=96) diagnosticados durante las primeras oleadas correspondientes a variantes B.1.519, alfa y gama, 16.7% (n=35) en delta y 37.3% (n=78) en ómicron. La mediana de edad fue de 31.00 (rango 15-78). El 49% (n=47) de los pacientes de la primera oleada no alcanzó remisión completa, en comparación con la oleada por delta 40% (n=14) y por ómicron 38.5% (n=30). No se encontraron diferencias significativas en el género, el riesgo de pronóstico, el conteo absoluto de leucocitos y la supervivencia (días). El 64.6% (n=62) de los pacientes de la primera oleada fallecieron, en comparación con la oleada por variante delta 68.6% (n=24) y 34.6% (n=27) por variante ómicron ($p < 0.000$). El diagnóstico durante las oleadas (Log Rank 0.152), como la infección por SARS-CoV2 (Log Rank 0.208) no tuvieron un impacto significativo en la supervivencia global.

Conclusiones: La infección por SARS-CoV2 demostró un impacto sobre la mortalidad en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, sin embargo, no demostró diferencia entre las diferentes oleadas.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, SARS-CoV2, Quimioterapia, Mortalidad

ANTECEDENTES

América Latina es considerada como una de las regiones más afectadas por la pandemia, tanto por los recursos limitados, el acceso limitado a las vacunas y el número elevado de individuos considerados como población de riesgo^{1,2}.

Desde la primera oleada, los individuos con cáncer de cualquier tipo y etapa fueron considerados de alto riesgo de presentar complicaciones asociadas al virus SARS-CoV2, lo que obligó a que los grupos cooperativos a hacer modificaciones a las diferentes estrategias de atención incluyendo la incorporación de telemedicina, menor número de hospitalizaciones y el cambio a un mayor número de tratamientos ambulatorios^{3,4}.

En leucemias agudas, los individuos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se encontraron dentro de los más afectados, obligando a hacer cambios específicos a las diferentes etapas de tratamiento como disminuir la dosis de antraciclina, mantener la dosis de esteroide y modificar a esquemas ambulatorios, así como suspender estrategias como el trasplante de progenitores hematopoyéticos⁵.

Un dato constante en todos los grupos posterior a la primera oleada (marzo-mayo 2020) fue la alta mortalidad tanto por las complicaciones respiratorias causadas por el virus SARS-CoV2 como por la progresión de la enfermedad secundario a la postergación de los diferentes tipos de tratamiento⁶. Otros factores asociados a una alta mortalidad fueron la edad avanzada, estadios avanzados de la enfermedad o una infección más severa por SARS-CoV2⁷.

En México la mortalidad estimada en todos los periodos de la pandemia fue del 47%, esto secundario a la alta prevalencia de condiciones patológicas como como diabetes, hipertensión y obesidad⁸.



La combinación de estos factores y un sistema de salud fragmentado causó que SARS-CoV2 se convirtiera en la principal causa de muerte durante las primeras oleadas en nuestro país, pero a la par del ascenso de los casos, la mortalidad por otras causas como diabetes o las enfermedades cardiovasculares también aumentó debido a la redistribución de los recursos secundarios a la pandemia⁹.

En leucemias agudas, las recomendaciones locales incluyeron postponer los esquemas de tratamiento (42%), implementar tratamientos ambulatorios o telemedicina e inclusive el diferimiento de procedimientos como el trasplante de progenitores hematopoyéticos¹⁰. A la par del tratamiento, uno de los retos más importantes fue mantener el soporte transfusional debido a la baja considerable en la donación como el limitado número de unidades que fueron destinadas a situaciones de urgencia¹¹.

Sobre esto, Martín y colaboradores reportaron en Madrid los efectos de las primeras oleadas de la pandemia en individuos con leucemia mieloide aguda encontrando que, a diferencia del periodo prepandemia, la proporción de casos que requirieron soporte ventilatorio fue mayor al igual que la mortalidad (14.3 vs 41.7%)¹².

Con la llegada de la vacunación se redujo el riesgo de adquirir formas más severas de la enfermedad debido a la seroconversión de la mayor parte de la población¹³. A diferencia de la población en general, los individuos con cáncer muestran una menor prevalencia de seroconversión (94%), en especial aquellos que recibieron tratamientos altamente inmunosupresores como anticuerpos monoclonales (70%) o inclusive un trasplante de progenitores hematopoyéticos (73%)^{14,15}.

En México actualmente la mayor parte de la población cuenta con al menos una vacuna de algún tipo, su distribución fue a través de iniciativas como COVAX o por mecanismos de donación¹⁶, en cuanto a los individuos con leucemia la estrategia de vacunación se basó en



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

grupos etarios, lo que retardo el acceso a individuos más jóvenes como son los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. El objetivo de este estudio es describir los obstáculos que ha generado la pandemia para la atención de la LLA del adulto y si existen diferencias con el periodo previo a la pandemia.





PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El abordaje diagnóstico de la leucemia linfoblástica permite identificar poblaciones de riesgo que se beneficien de esquemas más intensivos o de inspiración pediátrica, esta estratificación predice el riesgo de recaída durante el primer año de tratamiento al igual que la realización de un trasplante hematopoyético de manera temprana para incrementar la supervivencia. En regiones como América Latina, el uso de esquemas intensivos como HyperCVAD o CALGB10403 no muestra los mismos resultados debido en gran medida a la modificación del esquema por poco acceso a fármacos, un tratamiento de soporte limitado y pocas unidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Aun es controversial la adaptación de estos esquemas reduciendo la intensidad o sustituyendo algunos fármacos por otros disponibles lo que impacta directamente sobre las respuestas y la proporción de recaídas. Estos argumentos fueron válidos hasta la aparición de la pandemia por SARS-CoV2, en donde las recomendaciones para los pacientes con leucemia linfoblástica incluyeron modificar sus esquemas terapéuticos a baja intensidad, abstenerse de utilizar fármacos con alto potencial de inmunosupresión e inclusive mantener en confinamiento. Esta estrategia finalmente impactó en la supervivencia de los pacientes ya que fallecieron tanto por la infección por SARS-CoV2 como por la progresión de la enfermedad, sin embargo en la actualidad no existe un dato estadístico en nuestro país que evalúe si existe un cambio en la proporción de recaídas tempranas en relación al período de pandemia covid de acuerdo a las diversas estrategias implementadas que justifiquen continuar empleándolas.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital General de México es un hospital de referencia que atiende pacientes principalmente del centro del país, al ser nuestro modelo de atención centralizado el sistema de referencias y contrarreferencia no se modificó durante la pandemia por el aplazamiento de días de tratamiento para salvaguardar la sana distancia y confinamiento, recibiendo a pacientes de diferentes unidades hospitalarias para su atención e inclusive ante la reconversión de Institutos de Salud se recibió un mayor número de casos que en el periodo previo a la pandemia. Otra de las particularidades fue que la atención médica no se detuvo al igual que se continuo con atención ambulatoria a pesar de las condiciones de riesgo de contagio. Al ser nuestro hospital un centro de atención de leucemia linfoblástica aguda, la principal justificación de este estudio es evaluar el efecto de la pandemia sobre la atención de la leucemia linfoblástica aguda, analizar si las variables de riesgo ya conocidas se mantuvieron vigentes durante este periodo e identificar la respuesta tanto clínico como a través del estudio de la enfermedad mínima residual con la finalidad de plantear modificaciones estratégicas que aumenten la supervivencia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es el impacto de la pandemia por Sars-cov2 en el tratamiento de la leucemia linfoblástica del adulto en hospitales de la ciudad de México?

HIPÓTESIS

Sí la pandemia por virus del Sars-Cov-2 tiene un impacto negativo sobre la mortalidad de la población vulnerable, **entonces** los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda presentarán mayor mortalidad durante las oleadas críticas.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

- Evaluar el impacto de la pandemia por SARS-CoV2 en el tratamiento de la leucemia linfoblástica del adulto en dos centros de referencia de la Ciudad de México

Objetivos secundarios

- Identificar las características demográficas de la población durante la pandemia
- Determinar el porcentaje de remisiones completas durante las oleadas de covid-19
- Comparar la mortalidad durante las oleadas de la pandemia covid-19

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional y analítico, analizando registros clínicos de pacientes atendidos por leucemia linfoblástica aguda de novo diagnosticados durante la pandemia por SARS-CoV2

Población

Se utilizarán registros clínicos de pacientes atendidas por LLA- de novo en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga y Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca durante el periodo correspondiente a la pandemia por SARS-CoV2 (marzo-2020 a julio-2022)

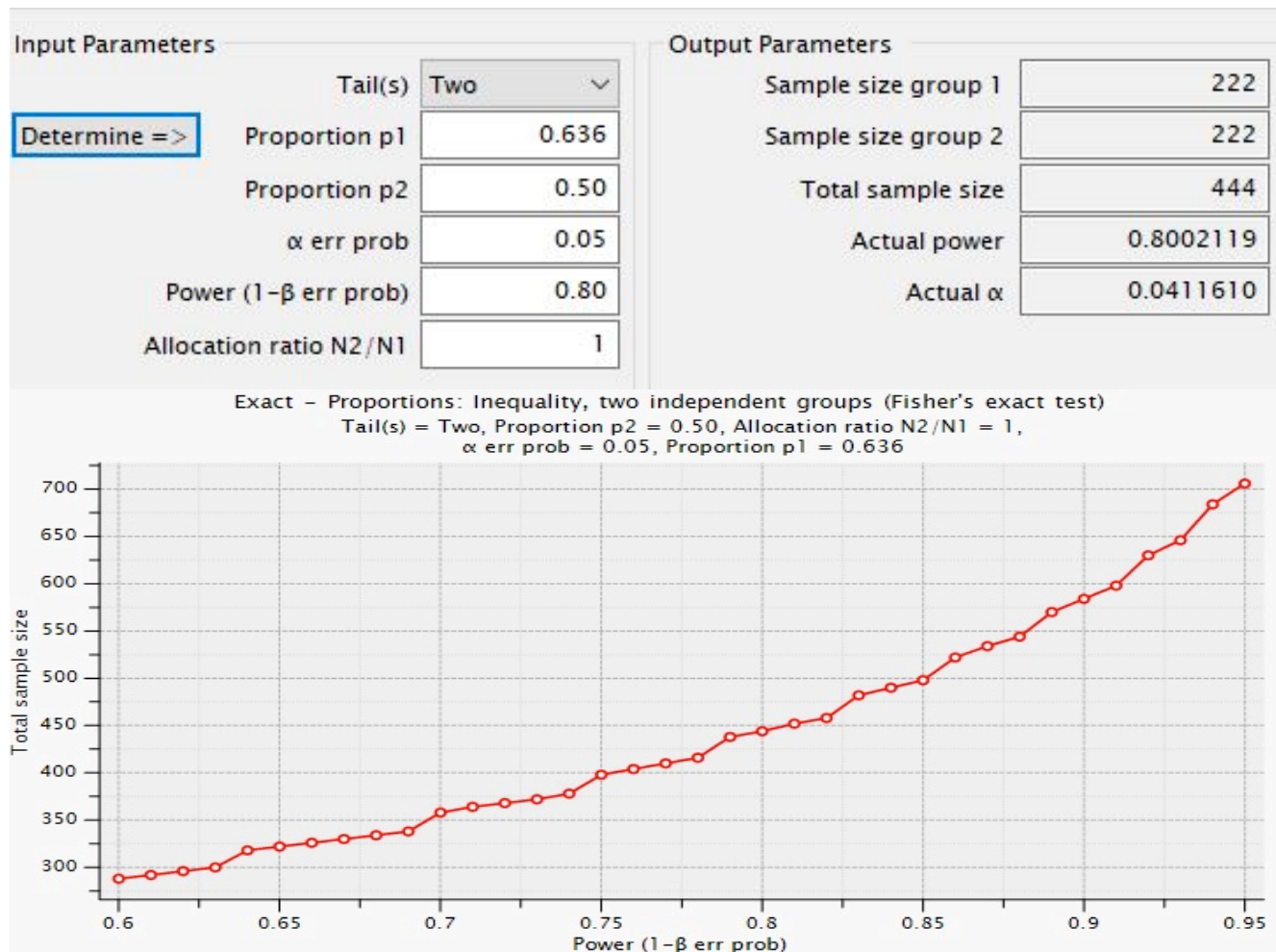
Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se estimó utilizando una fórmula de comparación de proporciones de dos grupos independientes. Se calculará a partir del software G. Power 3.1.9.2., con las proporciones de pacientes que lograron remisiones completas en el período de la primera oleada, en comparación con otro grupo de pacientes que lograron remisiones completas durante la tercera oleada. Las proporciones de los pacientes que se obtendrán serán



obtenidas del estudio realizado por el Grupo Pethema. A continuación, se enlistan los valores agregados para el cálculo de tamaño de muestra:

1. Grupo con remisión completa en primera oleada = 50.4%
2. Grupo con remisión completa en tercera oleada = 63.6%
3. $\alpha = 0.05$
4. Poder estadístico = 0.80
5. Razón de momios = 1.2
6. n= Se obtendrá una muestra total de 210 expedientes de pacientes, 70 pacientes por grupo





CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión (Registros clínicos)

Se seleccionaran registros clínicos de pacientes diagnosticados y tratados de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Servicio de Hematología del Hospital General de México y en el Hospital Regional de Alta especialidad de Ixtapaluca, en el período de enero 2017 a junio 2022 que incluyan los siguientes registros.

- 1.- Expedientes de pacientes mayores de 18 años
- 2.- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo corroborado mediante inmunofenotipo y análisis morfológico.
- 3.- Expedientes con registro clínico completo que incluya tantos parámetros clínicos de diagnóstico (Edad, leucocitos x 10³/mcl), alteraciones moleculares (BCR-ABL1) y citogenéticas que permitan estratificar a los pacientes en riesgo habitual y alto acorde a la escala de Hoelzer (Anexo 1)
- 4.- Expedientes con reporte de enfermedad mínima residual durante el período de estudio (EMR)

Criterios de exclusión

- 1.- Expedientes con registros clínicos incompletos
- 2.- Expedientes de pacientes atendidos o diagnosticados en otra institución
- 3.- Expedientes de pacientes que contaron con tratamiento incompleto, abandono o suspensión de tratamiento
- 4.- Expedientes de pacientes fallecidos en unidad SARS-CoV2 y que no se cuente con sus registros para determinar la causa de muerte



OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

Tabla de operacionalización de las variables dependientes

Variable	Definición Conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Recaída de la enfermedad en médula ósea	Conteo mayor a 5% blastos en muestra de sangre proveniente de médula ósea en cualquier etapa de la enfermedad	Porcentaje de blastos	Cualitativa, binomial	0. Ausente 1. Presente
Supervivencia al momento del estudio	Conservación de la vida posterior al diagnóstico de leucemia		Cualitativa, nominal	0. Muerto 1. Vivo

Tabla de la operacionalización de las variables independientes

Variable	Definición Conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Edad de riesgo	Se establece como riesgo a partir de los 35 años	Años	Cualitativa binominal	0. Menor a 35 años 1. Mayor a 35 años
Género	Condición orgánica que distingue ambos sexos		Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Conteo de leucocitos 30 x 10³/mcl	Valor superior de glóbulos blancos a 30 x 10 ³ /mcl en sangre periférica		Cualitativa nominal	0. Ausente 1. Presente
Cromosoma Philadelphia	Reordenamiento cito genético 9;22 en cariotipo	PCR	Cualitativa binominal	0. Ausente 1. Presente
Inmunofenotipo	Determinación de marcadores de superficie por citometría de flujo	Citometría de flujo	Cualitativa binominal	1. B 2. T
Infiltración a	Presencia de		Cualitativa	0. Ausente



SNC	células neoplásicas en líquido cerebro espinal		nominal	1. Presente
Tipo de riesgo	Probabilidad de reactivación de enfermedad leucémica	Escala de riesgo de Hoelzer	Cualitativa binominal	0. Estándar Alto
Periodo de estudio	Diagnóstico de leucemia establecido antes del 20 de marzo de 2020		Cualitativa binominal	0. Oleada multiviral 1. Oleada delta 2. Oleada ómicron
Esquema de inspiración pediátrica	Esquema de tratamiento basado en CALGB 10403		Cualitativa binominal	0. Inspiración de Adulto 1. Inspiración pediátrica
PCR diagnóstica de COVID-19	Determinación molecular positiva a infección por Sars-Cov-2	PCR cualitativa	Cualitativa binominal	0. Negativa 0. Positiva

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las características demográficas de los pacientes se utilizó estadística descriptiva, se establecieron diferencias entre los grupos de estudio (Oleada 1, Oleada Delta y Oleada Ómicron) y las variables cuantitativas, se analizaron la diferencia de medias a través de prueba T de Student y pruebas Chi cuadrada para variables categóricas.

Se estableció de manera individual los Odds Ratio (IC95%) calculado de las variables dicotómicas individuales sobre la mortalidad.

Como análisis principal se evaluó el impacto de la pandemia sobre la mortalidad y las diferencias entre los tres periodos se compararon mediante la prueba Log-Rank. La asociación entre las diferentes variables sobre el pronóstico se estableció mediante el



análisis de regresión de COX, estimando el valor de las diferentes variables sobre la supervivencia.

Se usó el software Med-Calc 20.009 (Nueva York, NY C.P. 10003, EUA) y el SPSS Versión 25-0 (IBM, Armonk, NY, EUA) para el análisis estadístico de los datos.

CONSIDERACIONES ETICAS

La presente investigación se rige por los principios éticos de las buenas prácticas clínicas que para nuestro país están estipulados en la Ley General de Salud, en la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Además, se guía conforme a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigaciones para la salud. El presente ensayo es una investigación sin riesgo para el paciente. El estudio se registró y fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca con número de registro DECS/JPO-CT-400-2020, además se registró en la plataforma de ClinicalTrials.gov con número de registro: NCT04745416.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 209 pacientes, en su mayoría correspondieron al género masculino (n=106, 50.7%), la media de edad fue de 34 años (\pm 14años), sin encontrarse diferencia acorde al género (p=0.320, 95%IC). Al clasificar la edad acorde al riesgo (>35 años), un 42.1% (n=88) fueron considerados como de riesgo alto al diagnóstico. Con respecto al inmunofenotipo, el 92.3% fueron considerados con una variante B (n=198), 5.2% (n=11) con una variante T y en un caso no se identificó el fenotipo leucémico. La invasión al sistema nervioso central se identificó en 8,6% de los casos (n=18) con la combinación de citomorfología y citometría de flujo, mientras que un 9.6% (n=20) se consideró positivos al cromosoma Filadelfia mediante técnica de RQ-PCR.

De manera global al analizar todas las variables de riesgo, el 70.8% (n=148) fueron considerados como de riesgo alto de recaída al diagnóstico.(**Tabla 1**)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

		n= 209	%
SEXO	MASCULINO	106	50.7%
	FEMENINO	103	49.3%
EDAD (años)		34 \pm 14	
IFT	B	198	92.3%
	T	11	5.2%
	N/V	1	0.5%
BCR/ABL	POSITIVO	20	9.6%
	NEGATIVO	189	91.4%
	N/V	28	7.1%
CNS AL DX	CNS1	191	91.4%
	CNS 2-3	18	8.6%
RIESGO	ALTO	148	70.8%
	ESTANDAR	61	29.2%

RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Todos los pacientes iniciaron un esquema de inducción acorde a la recomendación de cada centro (esquema de inspiración pediátrica o para adultos), acorde al esquema la mayor parte de los pacientes fue atendido con un protocolo de adulto (Hyper-CVAD) (n=146, 69.9%) y un 30.1% (n=63) fue tratado con un esquema de inspiración pediátrica (CALGB10403).

Finalizado el esquema de inducción, el 77.5% (n=162) integraron remisión completa, el 8,1% (n=17) fueron refractarios y un 14.4% (n=30) fallecieron durante la inducción.

Al final de la inducción el 69.4% (n=145) contaban con determinación de enfermedad mínima residual al final de la inducción. El 28.2% de los pacientes contaron con una EMR negativa al final de la inducción, 2.9% (n=6) con una EMR >0.01 y un 37.8% con EMR entre rango 0.001-0.01 (n=79).

De los casos que integraron remisión completa (RC), el 30.9% (n=50) presentaron recaída durante el periodo de seguimiento, mientras que la invasión al sistema nervioso central se logró identificar en un 8.6% de los pacientes (n=18), tratándose a través de quimioterapia intratecal en combinación con terapia sistémica.

IMPACTO DE LA PANDEMIA SOBRE EL PRONÓSTICO.

De los 209 pacientes tratados durante la pandemia, 45.9% (n=96) de los casos fueron atendidos durante la primera oleada, seguido de un 37.3% (n=78) durante la oleada ómicron. Un total de 6.2% (n=13) de los pacientes adquirieron la infección por SARS-CoV2 durante el tratamiento. Al analizar la respuesta al tratamiento en cada una de las oleadas, el porcentaje de remisiones completas se mantuvo constante (79.2% en la primera oleada, 74.3% en la segunda y 76.9% en la tercera oleada) y sin diferencias en la mortalidad durante la inducción. Los resultados del tratamiento de inducción acorde a la etapa de la pandemia se describen en la **Figura 1**.

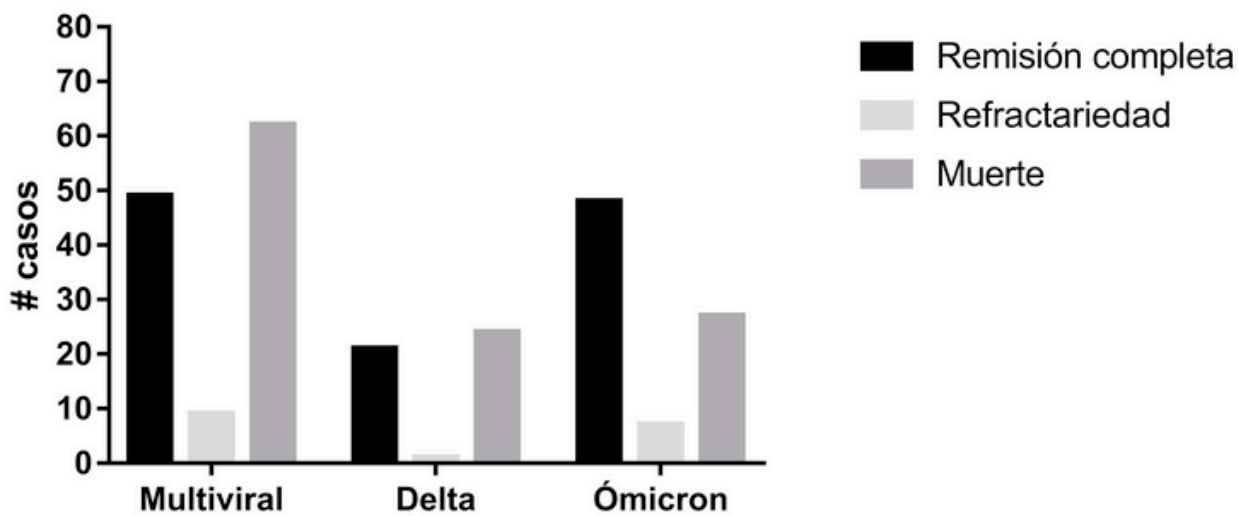


Figura 1. Principales resultados del tratamiento de inducción en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda acorde a la etapa de la pandemia por SARS-CoV-2

FACTORES RELACIONADOS A LA SUPERVIVENCIA

El tiempo promedio de seguimiento fue de 280 días (± 241 días), a 2 años de seguimiento, la mortalidad global fue del 54.1% pero al dividir los casos acordes a cada una de las oleadas la mortalidad fue mayor en la primera oleada en comparación con la oleada ómicron (64.6% vs 34.6%). Al analizar acorde a las tres oleadas, no se identificó una diferencia significativa en la supervivencia (Log Rank $p= 0.152$), al igual que para aquellos casos que fueron positivos para SARS-Cov2 (Log Rank $p= 0.208$) durante el tratamiento. A diferencia de esto factores como la enfermedad mínima residual negativa al final de la inducción fue el factor que impacto de manera considerable en la supervivencia (Log Rank $p < 0.000$) (**Figura 2**)

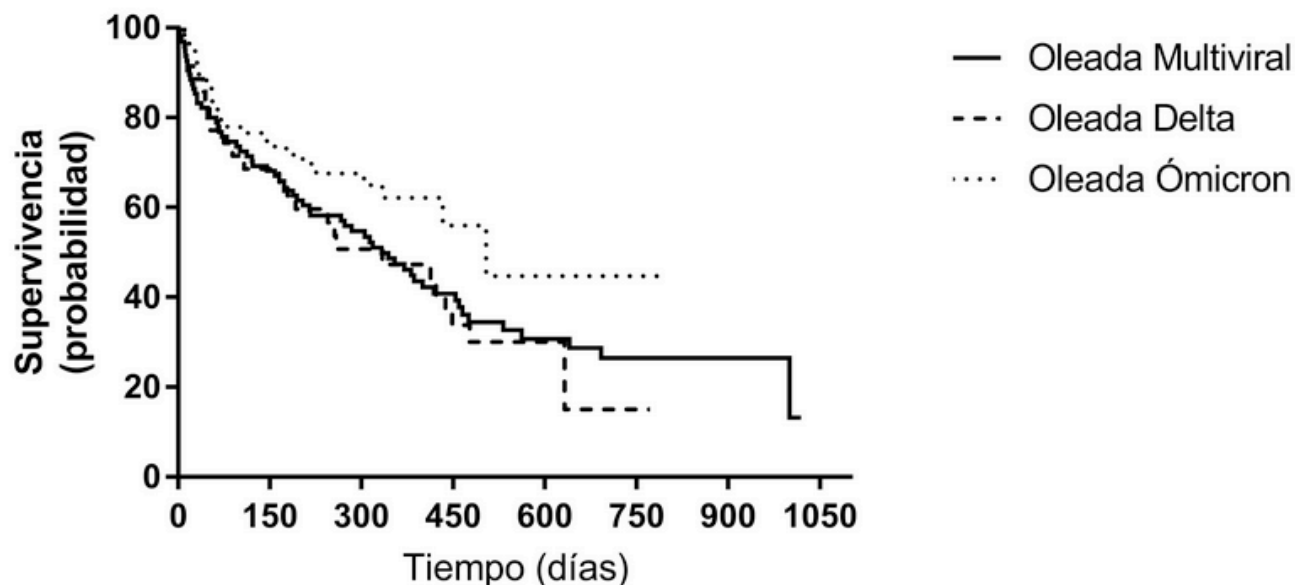


Figura 2. Impacto de la supervivencia de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda durante las diferentes oleadas de la pandemia por el virus SARS-CoV2. Modelo Kaplan-Meier (Log-Rank $p=0.152$).

ODDS RATIO DE VARIABLES CLÍNICAS Y DE PRONÓSTICO SOBRE SUPERVIVENCIA.

Al analizar las variables clínicas y de pronóstico en todos los pacientes la leucocitosis ($CAL >30 \times 10^3/mcl$ (OR = 0.878; IC95%: 0.498 – 1.548; $p=0.380$), el factor de riesgo elevado (OR= 1.590; IC95%: 0.873 – 2.897; $p=0.086$), la EMR+ a los 45 días (OR = 1.019; IC95%: 0.585 – 1.774; $p=0.531$) y la presencia del gen Filadelfia (OR = 0.912; IC95%: 0.361 – 2.302; $p=0.515$) no fueron estadísticamente significativos para la supervivencia. Por el contrario, la edad (>35 años) (OR = 2.134; IC95%: 1.213 – 3.754; $p=0.006$), la infección por SARS-CoV2 (OR = 5.069; IC95%: 1.095 – 23.466, $p=0.020$), la Oleada 1 (OR = 2.217; IC95%: 1.268 – 3.876, $p=0.004$), la Oleada Delta (OR = 2.084; IC95%: 0.962 – 4.514; $p=0.043$) y la Oleada Ómicron (OR = 0.277; IC95%: 0.154 – 0.500, $p<0.000$) resultaron significativas.

En la **Figura 3** se ejemplifica con un diagrama de bosque la influencia de los OR sobre la supervivencia

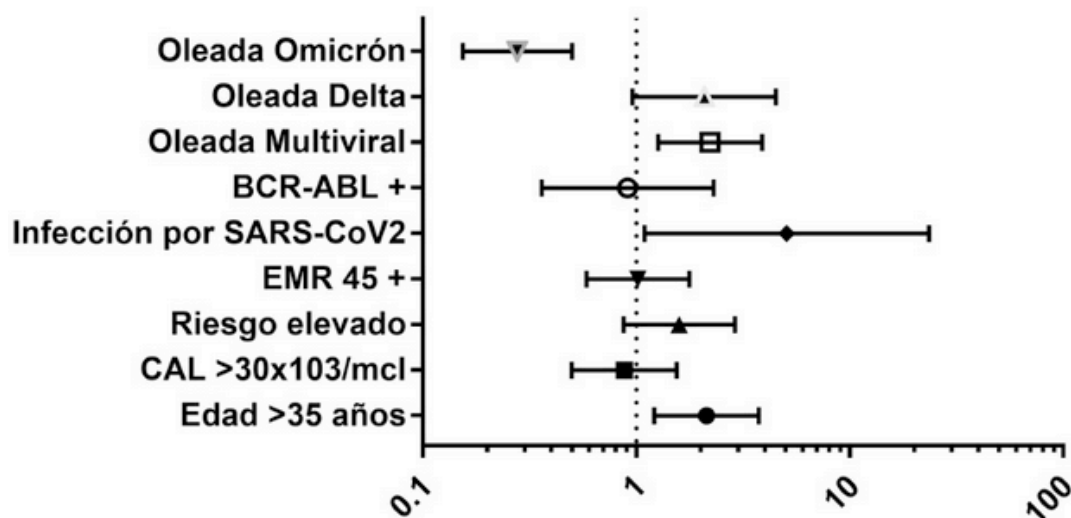


Figura 3. Diagrama de bosque de la diferencia de medianas (con Intervalos de confianza al 95%) de las principales variables clínicas de pronóstico para la supervivencia de pacientes con Leucemia linfoblástica aguda. SARS-CoV2: Síndrome Respiratorio Agudo Grave por Coronavirs Tipo 2; EMR: Enfermedad Medible Residual; CAL: Cuenta Absoluta de Leucocitos; .

DISCUSION

Es claro el impacto de la pandemia sobre todas las enfermedades, pero de forma particular en las enfermedades sanguíneas ya que durante las primeras oleadas se presentaron múltiples obstáculos (recursos limitados, camas no disponibles o el acceso a tratamientos específicos como anticuerpos monoclonales o bi-específicos) que limitaron su tratamiento¹⁶.

Cada país respondió de manera diferente a cada una de las oleadas de la pandemia siendo el confinamiento y la reconversión hospitalaria la principal estrategia hasta la llegada de la vacunación. En Leucemia Linfoblástica Aguda, la mayor parte de la evidencia de la asociación entre SARS-CoV2 y la LLA es a través de casos o pequeñas series alrededor del mundo^{18,19}.

Debido a que México fue uno de los países más afectados por la pandemia el objetivo principal fue describir los resultados (Remisiones completas, supervivencia global) de dos Hospitales de concentración que no fueron reconvertidos y que mantuvieron como centro de referencia.

En nuestra serie, a pesar de que la proporción de remisiones completas fuera semejante al periodo previo a la pandemia, la supervivencia fue menor a lo descrito en otras regiones de América Latina.

Sobre esto, Demichelis y colaboradores reportaron los resultados de 635 pacientes con leucemia aguda obtenidos de 4 países en donde la mortalidad en LLA fue del 33.3% asociada principalmente al retraso en el tratamiento por la pandemia como por actividad de la enfermedad²⁰.

Al identificar los factores asociados a la mortalidad tanto la persistencia de la enfermedad como los efectos de la reconversión hospitalaria (escases de antibióticos, desabasto de quimioterápicos) fueron factores cruciales debido al retraso como a la limitación en el uso de estrategias personalizadas o esquemas más mieloablativos.

Estos hallazgos no fueron exclusivos de nuestro país, ya que de manera global muchos servicios intrahospitalarios fueron suspendidos o redujeron su actividad como en las unidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos^{21,22}. Otro aspecto importante es el



soporte transfusional ya que fue muy limitado en las primeras oleadas secundario a la poca afluencia de donadores o a la priorización de unidades para la atención de urgencias²³. Afortunadamente la situación fue normalizándose conforme el avance de la pandemia y la llegada de la vacunación.

A diferencia de lo esperado, en nuestro país tanto la primera y la tercera oleada colapsaron las unidades hospitalarias retrasando tanto el diagnóstico como la atención de los casos de leucemia. Esto provoco que la mortalidad fuera mayor en las primeras oleadas en comparación con la etapa ómicron (post-vacunación) en donde el pronóstico fue más favorable. A diferencia de nuestra serie, en España, Ribera y colaboradores reportaron que la severidad y complicaciones respiratorias fueron semejantes entre las dos primeras oleadas, siendo las comorbilidades el principal factor asociado a la mortalidad²⁴. Esto es semejante a lo descrito en el registro EPICOVIDEHA en donde la presencia de más de ≥ 2 comorbilidades o el retraso del tratamiento fueron factores que impactaron en los pacientes con una enfermedad maligna y diagnóstico de SARS-CoV2²⁵. En esta misma cohorte se identificó que posterior a la vacunación, la mortalidad durante la variante ómicron fue menor (7.1% versus 31%) aun a pesar de la baja seroconversión de los pacientes con neoplasias hematológicas²⁶. Otro hallazgo fue que, si bien la mortalidad general fue mayor que en el periodo previo a la pandemia, los pacientes que se infectaron mostraron una alta letalidad en especial si esta fue durante las primeras etapas del tratamiento (inducción o consolidación). Finalmente, algunos factores ya descritos como de mal pronóstico como la persistencia de una enfermedad mínima residual positiva impactaron con el riesgo de recaída y no se vieron influenciados por la pandemia²⁷.

En conclusión, la pandemia causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV2 puso a prueba a todos los sistemas de salud alrededor del mundo, se consiguieron avances importantes en varios campos en un periodo muy corto de tiempo desde el uso de la plataforma de RNAm para la producción de vacunas hasta la implementación de herramientas digitales en todos los aspectos de la enseñanza médica.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



En LLA, la pandemia obligó a modificar la forma de tratamiento al igual que priorizar estrategias tanto terapéuticas como preventivas como la vacunación, si bien la proporción de seroconversión es menor que la población en general es importante completar los esquemas de vacunación en especial a aquellos casos que están en etapas tempranas de tratamiento y prevenir el desarrollo de complicaciones respiratorias.



ANEXOS

1.- CLASIFICACION LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA SEGÚN LA OMS 2016

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las neoplasias mieloides y la leucemia aguda

Leucemias agudas de linaje ambiguo
Leucemia/linfoma linfoblástico B
Leucemia/linfoma linfoblástico B, SAI
Leucemia/linfoma linfoblástico B con anomalías genéticas recurrentes
leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> reorganizado
leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
Leucemia linfoblástica B/linfoma con hiperdiploidía
Leucemia linfoblástica B/linfoma con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>
leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B, similar a BCR-ABL1*
Leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21*
Leucemia/linfoma linfoblástico T



2.- ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y DE CLASIFICACIÓN PARA LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Paso de diagnóstico	Resultados/TODOS los subconjuntos
Morfología	
<ul style="list-style-type: none"> - Médula ósea y sangre periférica - Fluido cerebroespinal 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoide/blastos indiferenciados ($\geq 20\%$ afectación de la médula ósea) - Morfología FAB L3 en la leucemia de Burkitt - afectación del SNC
inmunofenotipo	
<ul style="list-style-type: none"> - MPO (diagnóstico diferencial versus AML) - Marcadores de linaje B: CD19, CD79a, cCD22 (al menos 2); otros: TdT, CD10, CD20, CD24, clgM, slg (kappa o lambda) - Marcadores de linaje T: cCD3; otros: TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7 CD4, CD8, TCR α/β o γ/δ; - Marcadores de células madre/mieloides (variable): CD34, CD13, CD33, CD117 	<ul style="list-style-type: none"> - MPO negativo; Marcadores B/T $>20\%$ (CD3, CD79a $>10\%$) - Linaje B TODOS: Pro-B/BI (CD19/CD79a/cCD22+) Común/B-II (CD10+/clgM-) Pre-B/B-III (clgM+/slg-) Madura-B/B-IV (slg+) - T-linaje TODOS: Pro-T/TI (cCD3/CD7+) Pre-T/T-II (CD2/CD5) Cortical-T/T-III (CD1a+) Madura-T/T-IV (CD3+/CD1a-)
Citogenética/genética	
<ul style="list-style-type: none"> - Citogenética/FISH/RT-PCR 	<ul style="list-style-type: none"> - TODOS con características clínico-biológicas adversas: Ph+ ALL (detección rápida, a terapia TKI) t(4;11)+ TODO t(1;19)+ TODO otra citogenética de alto riesgo



<ul style="list-style-type: none"> - CGH/SNP/GEP/NGS <p>estudio MRD</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TODOS con características clínico-biológicas adversas: Ph-como TODO <p>ETP TODO</p> <p><i>NOTCH1/FBW7</i> -no mutado/ <i>RAS/PTEN</i> -alterado T-ALL</p> <p>Alteraciones <i>IKZF1, CLRF2, MLL, TP53, CREBBP, RAS</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - Marcador(es) MRD: LAIP (inmunofenotipo)/sonda molecular (PCR) 	<ul style="list-style-type: none"> - Clasificación de riesgo basada en MRD
<p>Almacenamiento de material de diagnóstico</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Banco de células/almacenamiento de lisados de ADN/ARN/proteínas 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios adicionales/futuros
<p>Tipificación HLA</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Paciente/hermanos 	<ul style="list-style-type: none"> - Aplicación temprana de SCT si es necesario





3.- ESCALA DE RIESGO DE HOELZER

Factores de riesgo	Subconjuntos de riesgo (notas)
Relacionado con el paciente	
<ul style="list-style-type: none"> - Años de edad) 	<ul style="list-style-type: none"> - >40/55/65
<ul style="list-style-type: none"> - Estado funcional (puntuación ECOG) 	<ul style="list-style-type: none"> - >1
Relacionado con la enfermedad	
<ul style="list-style-type: none"> - glóbulos blancos ($\times 10^9/l$) 	<ul style="list-style-type: none"> - >30 (linaje B)/>100 (linaje T)
<ul style="list-style-type: none"> - Inmunofenotipo (BT-subconjuntos) 	<ul style="list-style-type: none"> - Pro-B/T temprano y maduro
<ul style="list-style-type: none"> - Citogenética (cariotipo) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ph+t(4;11)+/otro adverso
<ul style="list-style-type: none"> - Genética 	<ul style="list-style-type: none"> - BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/
<ul style="list-style-type: none"> - Misceláneas 	<ul style="list-style-type: none"> - Ph-like/IKZF1del/ETP/NOTCH1 no mutado - : afectación del sistema nervioso central
Dinámica de respuesta	
<ul style="list-style-type: none"> - sensibilidad a los corticosteroides (recuento de blastos después de la pefase) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mala respuesta a la prednisona ($\geq 1 \times 10^9/l$)
<ul style="list-style-type: none"> - respuesta temprana de células blásticas (morfología BM) 	<ul style="list-style-type: none"> - Día 8–15 blastos $\geq 5\%$
<ul style="list-style-type: none"> - tiempo hasta CR (nº de cursos) 	<ul style="list-style-type: none"> - >1 ciclo (RC tardía)
<ul style="list-style-type: none"> - MRD (molecular/LAIP) 	<ul style="list-style-type: none"> - MRD+ (post-inducción)



4.- ESCALA DE RIESGO DEL ENSAYO INTERNACIONAL ALL: MRC UKALL XII/ECOG E2993

Alto riesgo (cualquiera de los siguientes)	Riesgo estándar (todos los siguientes)
Más de 35 años	Menos de 35 años
Más de 4 semanas a CR	Menos de 4 semanas a CR
Recuento de glóbulos blancos por encima de 30×10^9 /L (linaje B)	Recuento de glóbulos blancos por debajo de 30×10^9 /L (linaje B)
Recuento de glóbulos blancos por encima de 100×10^9 /L (linaje T)	Recuento de glóbulos blancos por debajo de 100×10^9 /L (linaje T)



5.- ESQUEMAS DE TRATAMIENTO MÁS UTILIZADOS EN LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS

5.1.- ESQUEMA CALGB 10403

Remission Induction (Course I)

- **Allopurinol** –300 mg/day (unless allergic), to continue until peripheral blasts and extramedullary disease are reduced
- **IT-Ara-C** – Ara-C 70 mg IT on D 1.
- **Pred** –60 mg/m²/day PO or IV in two divided doses on D 1-28
- **VCR** –1.5 mg/m² (maximum dose 2 mg) IV on D 1, 8, 15, and 22
- **DNR** –25 mg/m² IV on D 1, 8, 15, and 22
- **PEG** –2500 IU/m² IM or IV D 4
- **IT-MTX** - 15 mg IT on D 8 and D 29 (also administered on D 15 and 22 for patients with CNS3)

Extended Remission Induction (if required)(Course IA)

- **Pred** –60 mg/m²/day PO or IV (methylprednisolone) in two divided doses on D 1-14
- **DNR** –25 mg/m² IV on D 1
- **VCR** – Vincristine 1.5 mg/m² (maximum 2 mg) IV on D 1 and 8
- **PEG** –2500 IU/m² IM or IV D 4

Remission Consolidation (Course II)

- **CTX** –1000 mg/m² IV on D 1 and 29
- **Ara-C** –75 mg/m² IV or SC on D 1-4, 8-11, 29-32, and 36-39
- **6-MP** –60 mg/m² PO on D 1-14 and 29-42
- **VCR** –1.5 mg/m² (maximum 2 mg) IV on D 15, 22, 43, and 50
- **PEG** –2500 IU/m² IM or IV on D 15 and 43
- **IT-MTX** -- 15 mg IT on D 1, 8, 15, and 22 (omit doses on D 15 and 22 for patients with CNS3)

Interim Maintenance (Course III)

- **IV-MTX** –starting dose 100 mg/m² IV (escalate by 50 mg/m² /dose on D 1, 11, 21, 31, and 41
- **VCR** – 1.5 mg/m² (maximum dose 2 mg) IV on D 1, 11, 21, 31, and 41
- **PEG** –2500 IU/m² IM or IV on D 2 and 22
- **IT-MTX** - 15 mg IT on D 1 and 31

Delayed Intensification (Course IV)

- **VCR** – 1.5 mg/m² (maximum dose 2 mg) IV on D 1, 8, 15, 43, and 50
- **DEX** – 10 mg/m² PO (or IV) divided BID on D 1-7 and 15-21
- **DOX**- 25 mg/m² IV on D 1, 8, and 15
- **PEG** – 2500 IU/m² IM or IV on D 4 (or D 5 or D 6) and D 43
- **CTX** – 1000 mg/m² IV on D 29
- **Ara-C** – 75 mg/m² IV or SC on D 29-32 and 36-39
- **6-TG** – 60 mg/m²/day PO on D 29-42
- **IT-MTX** -- 15 mg IT on D 1, 29, and 36

Maintenance (Course V)*

- **VCR**–1.5 mg/m² (maximum dose 2 mg) IV on D 1, 29, and 57
- **DEX**– 6 mg/m²/day PO (or IV) in 2 divided doses every 4 weeks on D 1-5, 29-33, and 57-61
- **6-MP**– 75mg/m²/day PO on D 1-84
- **IT-MTX** -- 15 mg IT on D 1(also is given on D 29 of the first 4 courses of maintenance)
- **PO-MTX** – 20 mg/m² PO weekly on D 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, and 78 (held on D 29 of the first 4 courses of maintenance when IT-MTX is given)



5.2 ESQUEMA DE TRATAMIENTO HIPERCVD

TABLA II

HYPERCVAD/MTX-HIDAC

HyperCVAD: Primera parte del ciclo

Ciclofosfamida* 300 mg/m²/12 h IV días 1-3

Doxorrubicina 50 mg/m² IV día 4

Vincristina 2 mg IV días 4 y 11**

Dexametasona 40 mg/día VO días 1-4 y 11-14

MTX-HIDAC: Segunda parte del ciclo

Metotrexate*** 200 mg/m² IV en infusión de dos horas
día 1, seguido de 800 mg/m² IV en infusión continua
de 24 horas día 1

Citarabina**** 3 g/m²/12 h IV días 2 y 3

Metilprednisolona 50 mg/12 h IV días 1-3



BIBLIOGRAFÍA

1. Bernabe-Ramirez C, Velazquez AI, Olazagasti C, Decat Bergerot C, Bergerot PG, Corona Cruz J, et al. HOLA COVID-19 Study: Evaluating the Impact of Caring for Patients With COVID-19 on Cancer Care Delivery in Latin America. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2022;8:e2100251. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35245084>. DOI:10.1200/GO.21.00251
2. Schwalb A, Armyra E, Méndez-Aranda M, Ugarte-Gil C. COVID-19 in Latin America and the Caribbean: Two years of the pandemic. *J Intern Med* [Internet]. 2022 Sep;292(3):409–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35411985>. DOI:10.1111/joim.13499
3. Shah MA, Emlen MF, Shore T, Mayer S, Leonard JP, Rossi A, et al. Hematology and oncology clinical care during the coronavirus disease 2019 pandemic. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020;70(5):349–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32662880>. DOI:10.3322/caac.21627
4. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanha M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist* [Internet]. 2020;25(6):e936–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32243668>. DOI:10.1634/theoncologist.2020-0213
5. Gheorghe AS, Negru ŞM, Niţipir C, Mazilu L, Marinca M, Gafton B, et al. Knowledge, attitudes and practices related to the COVID-19 outbreak among Romanian adults with cancer: a cross-sectional national survey. *ESMO Open* [Internet]. 2021 Feb;6(1):100027. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702920328921>. DOI:10.1016/j.esmoop.2020.100027
6. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol* [Internet]. 2021;14(1):168. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34649563>. DOI:10.1186/s13045-021-01177-0



7. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(10):e737–45. . DOI:10.1016/S2352-3026(20)30251-9
8. Torres-Ibarra L, Basto-Abreu A, Carnalla M, Torres-Alvarez R, Reyes-Sanchez F, Hernández-Ávila JE, et al. SARS-CoV-2 infection fatality rate after the first epidemic wave in Mexico. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2022;51(2):429–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35157072>. DOI:10.1093/ije/dyac015
9. Palacio-Mejía LS, Hernández-Ávila JE, Hernández-Ávila M, Dyer-Leal D, Barranco A, Quezada-Sánchez AD, et al. Leading causes of excess mortality in Mexico during the COVID-19 pandemic 2020-2021: A death certificates study in a middle-income country. *Lancet Reg Heal Am* [Internet]. 2022 Sep;13:100303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35782204>. DOI:10.1016/j.lana.2022.100303
10. Modemann F, Ghandili S, Schmiedel S, Weisel K, Bokemeyer C, Fiedler W. COVID-19 and Adult Acute Leukemia: Our Knowledge in Progress. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Jul 29;14(15). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35954374>. DOI:10.3390/cancers14153711
11. Baron DM, Franchini M, Goobie SM, Javidroozi M, Klein AA, Lasocki S, et al. Patient blood management during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Anaesthesia* [Internet]. 2020;75(8):1105–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339260>. DOI:10.1111/anae.15095
12. Martín-Moro F, Núñez-Torrón C, Pérez-Lamas L, Jiménez-Chillón C, Marquet-Palomanes J, López-Jiménez FJ, et al. The impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on newly acute myeloid leukemia patients: Single-centre comparative study between 2019 and 2020 cohorts in Madrid. *Leuk Res* [Internet]. 2021;101:106518. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33571876>. DOI:10.1016/j.leukres.2021.106518



13. Charitos IA, Ballini A, Lovero R, Castellaneta F, Colella M, Scacco S, et al. Update on COVID-19 and Effectiveness of a Vaccination Campaign in a Global Context. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Aug 28;19(17). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36078427>. DOI:10.3390/ijerph191710712
14. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2021 Aug 9;39(8):1081-1090.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34133951>. DOI:10.1016/j.ccell.2021.06.002
15. Casetti IC, Borsani O, Rumi E. COVID-19 in Patients with Hematologic Diseases. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Nov 29;10(12):3069. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/12/3069>. DOI:10.3390/biomedicines10123069
16. Finelli C, Parisi S. The clinical impact of COVID-19 epidemic in the hematologic setting. *Adv Biol Regul* [Internet]. 2020 Aug;77:100742. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32773103>. DOI:10.1016/j.jbior.2020.100742
17. Salud S de. Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx [Internet]. [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/>
18. Singh S, Singh J, Paul D, Jain K. Treatment of Acute Leukemia During COVID-19: Focused Review of Evidence. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2021;21(5):289–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33558204>. DOI:10.1016/j.clml.2021.01.004
19. Aapro M, Lyman GH, Bokemeyer C, Rapoport BL, Mathieson N, Koptelova N, et al. Supportive care in patients with cancer during the COVID-19 pandemic. *ESMO open* [Internet]. 2021 Feb;6(1):100038. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33421735>. DOI:10.1016/j.esmoop.2020.100038
20. Demichelis-Gómez R, Alvarado-Ibarra M, Vasquez-Chávez J, Delgado-López N, Gómez-Cortés C, Espinosa-Bautista K, et al. Treating Acute Leukemia During the COVID-19 Pandemic in an Environment With Limited Resources: A Multicenter



- Experience in Four Latin American Countries. JCO Glob Oncol [Internet]. 2021;7:577–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33891480>. DOI:10.1200/GO.20.00620
21. Moynihan R, Sanders S, Michaleff ZA, Scott AM, Clark J, To EJ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services: a systematic review. BMJ Open [Internet]. 2021 Mar 16;11(3):e045343. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2020-045343>. DOI:10.1136/bmjopen-2020-045343
22. Dupraz J, Le Pogam MA, Peytremann-Bridevaux I. Early impact of the COVID-19 pandemic on in-person outpatient care utilisation: a rapid review. BMJ Open [Internet]. 2022 Mar 3;12(3):e056086. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35241471>. DOI:10.1136/bmjopen-2021-056086
23. Ngo A, Masel D, Cahill C, Blumberg N, Refaai MA. Blood Banking and Transfusion Medicine Challenges During the COVID-19 Pandemic. Clin Lab Med [Internet]. 2020 Dec;40(4):587–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33121624>. DOI:10.1016/j.cll.2020.08.013
24. Ribera JM, Morgades M, Coll R, Barba P, López-Lorenzo JL, Montesinos P, et al. Frequency, Clinical Characteristics and Outcome of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia and COVID 19 Infection in the First vs. Second Pandemic Wave in Spain. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2021 Oct;21(10):e801–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34376375>. DOI:10.1016/j.clml.2021.06.024
25. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, López-García A, Lamure S, Itri F, et al. COVID-19 in vaccinated adult patients with hematological malignancies: preliminary results from EPICOVIDEHA. Blood [Internet]. 2022 Mar 10;139(10):1588–92. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/139/10/1588/477881/COVID-19-in-vaccinated-adult-patients-with>. DOI:10.1182/blood.2021014124
26. Lu W, Yazer M, Li N, Ziman A, Wendel S, Tang H, et al. Hospital red blood cell and platelet supply and utilization from March to December of the first year of the COVID-19 pandemic: The BEST collaborative study. Transfusion



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

[Internet]. 2022 Aug 15;62(8):1559–70. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.17023>. DOI:10.1111/trf.17023

27. Kruse, Abdel-Azim, Kim, Ruan, Phan, Ogana, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Feb 5;21(3):1054. Available from: <https://www.mdpi.com/>